

ANNÉE 1925

THÈSE

POUR

N^o **103**

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

JULIEN MARCHAND

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Paris le 11 Novembre 1897

L'ANATOXI-RÉACTION

DE ZOELLER

DANS LA DIPHTÉRIE

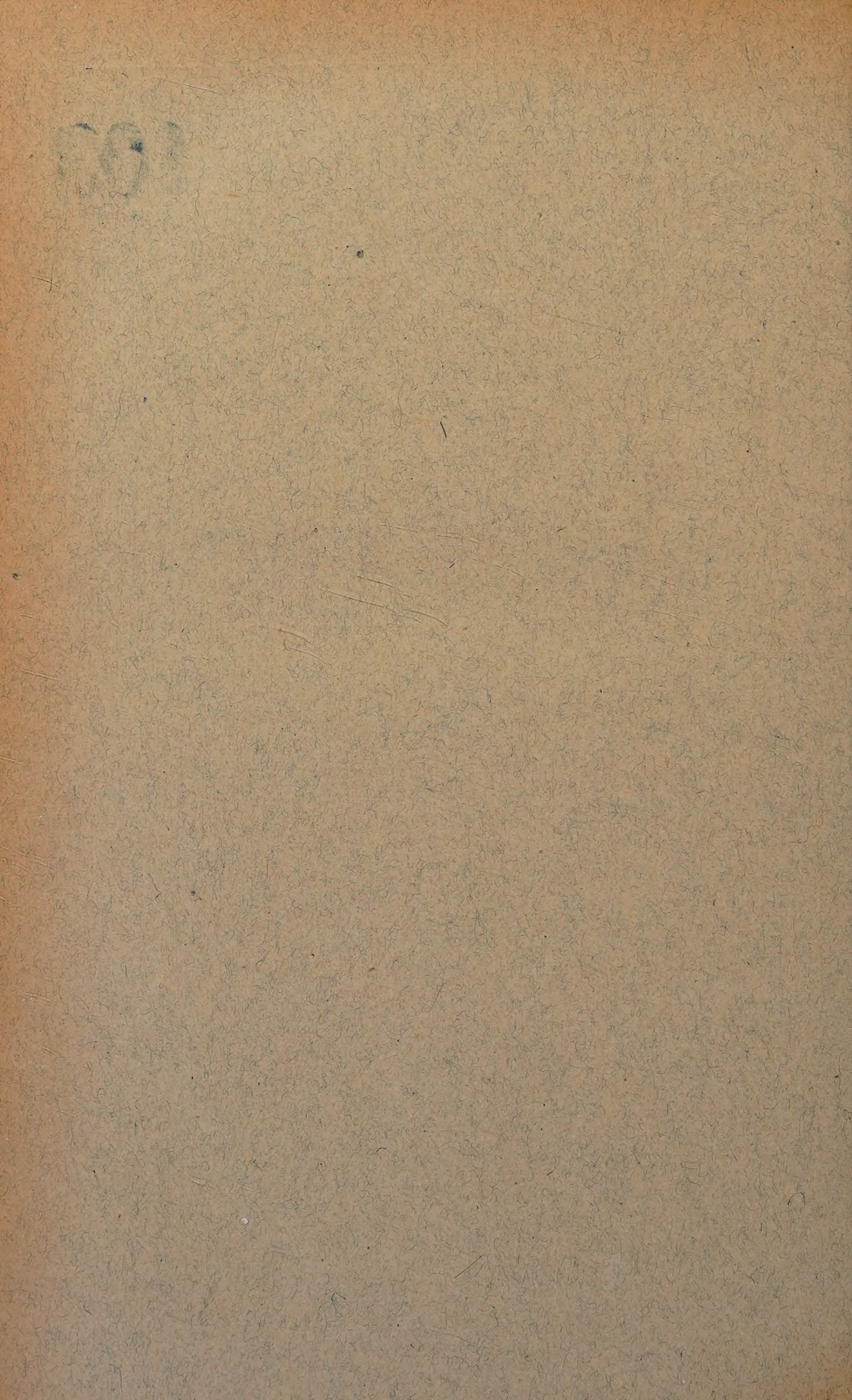
Président : M. NOBÉCOURT, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1925



THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

1 Mar.

ANNÉE 1925

THÈSE

N° _____

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

JULIEN MARCHAND

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Paris le 11 Novembre 1897

L'ANATOXI-RÉACTION

DE ZOELLER

DANS LA DIPHTÉRIE

Président : M. NOBÉCOURT, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1925

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNÉO.
Physiologie.	Ch. RICHET.
Physique médicale.	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale.	DESGREZ.
Bactériologie.	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale.	SICARD.
Pathologie chirurgicale.	LECÈNE.
Anatomie pathologique.	LETULLE.
Histologie.	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.	RICHAUD.
Thérapeutique.	CARNOT.
Hygiène.	Léon BERNARD.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER.
	GILBERT.
Clinique médicale.	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance.	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.	De LAPERSONNE
Clinique urologique.	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J -L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	BROCA Auguste.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.	LABBÉ (Henri). . .	Chimie biologique.
ALGLAVE.	Pathologie chirurgi- cale.	LARDENNOIS. . .	Pathologie chirurgi- cale.
AUBERTIN	Pathologie médicale	LE LORIER.	Obstétrique.
BASSET.	Pathologie chirurgi- cale.	LEMAITRE.	Oto-rhino-laryngolo- gie.
BAUDOUIN.	Pathologie médicale.	LEMIERRE.	Pathologie médicale.
BINET.	Physiologie.	LÉVY SOLAL.	Obstétrique.
BLANCHETIERE. . .	Chimie biologique.	LHERMITTE.	Pathologie mentale.
BRANCA.	Histologie.	LIAN.	Pathologie médicale.
BRULÉ.	Pathologie médicale.	MATHIEU.	Pathologie chirurgi- cale.
BUSQUET.	Pharmacologie et ma- tière médicale.	METZGER.	Obstétrique.
CADENAT.	Pathologie chirurgi- cale.	MOCQUOT.	Pathologie chirurgi- cale.
CHAMPY.	Histologie.	MONDOR.	Pathologie chirurgi- cale.
CHIRAY.	Pathologie médicale	MOURE.	Pathologie chirurgi- cale.
CLERC.	Pathologie médicale.	MULON.	Histologie.
DEBRÉ.	Hygiène	PHILIBERT.	Bactériologie.
I. de JONG.	Anatomie pathologi- que.	RIBIERRE.	Pathologie médicale.
DUVOIR.	Médecine légale.	RICHET Fils.	Physiologie.
ÉCALLE.	Obstétrique.	ROUVIÈRE.	Anatomie.
FIESSINGER.	Pathologie médicale.	STROHL.	Physique médicale.
FOIX.	Pathologie médicale.	TANON.	Pathologie médicale.
GARNIER.	Pathologie expéri- mentale.	TIFFENEAU.	Pharmacologie et ma- tière médicale.
HARVIER.	Pathologie médicale.	VAUDESCAL.	Obstétrique.
HEITZ-BOYER. . .	Urologie.	VERNE.	Histologie.
HOVELACQUE. . .	Anatomie.	VILLARET.	Pathologie médicale.
JOYEUX.	Parasitologie.	WELTER.	Ophthalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
CAMUS	Physiologie.	RETTERER.	Histologie.
GOUGEROT.	Pathologie médicale.	ROUSSY.	Anatomie pathologi- que.
GUÉNIOT.	Obstétrique.		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM	
AUVRAY	Clinique chirurgicale.	OMBRÉDANNE. .	Clinique chirurgicale infantile.
CHEVASSU. . . .	Clinique chirurgicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.	RATHERY	Clinique médicale.
LEREBOULLET. .	Clinique médicale infantile.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
LÉRI.	Clinique médicale.	TERRIEN.	Clinique ophtalmologique.
LÉPER.	Clinique médicale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé. . . .	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
N...		Éducation physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAÎTRE

M. LE PROFESSEUR NOBÉCOURT

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE DES ENFANTS

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

*Qui a bien voulu me faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse. Hommage respectueux.*

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEREBoullet

MÉDECIN DE L'HOPITAL DES ENFANTS-MALADES

*Qui a bien voulu m'indiquer le sujet
de ce travail, mettre à ma disposition
les documents de son service,
et me guider de ses précieux conseils,
en témoignage de ma sincère
reconnaissance et de mon respectueux
dévouement.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stage

M. LE PROFESSEUR PIERRE DELBET (1915-16)

M. LE DOCTEUR ODILE TAPRET (1916-17)

(*in memoriam*)

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIERRE LEREBoullet

(1919-20)

M. LE DOCTEUR ERNEST DE MASSARY (1920)

Externat

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LOUIS OMBRÉDANNE

(1921)

*Qui voudra bien trouver ici l'expression
de ma gratitude pour m'avoir autorisé
à poursuivre mes recherches dans son
service.*

M. LE PROFESSEUR PIERRE NOBÉCOURT (1921-22)

M. LE DOCTEUR MAURICE KLIPPEL (1922)

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ EDMOND LEVY-SOLAL

(1924)

M. LE DOCTEUR RAOUL BENS AUDE (1924-25)

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE AÎNÉ

Mort pour la France

AUX MIENS

A MES AMIS

Historique

Parmi les travaux de ces dernières années qui ont fait progresser notre connaissance de la toxi-infection diphtérique, il faut accorder une place de tout premier plan aux recherches que M. Ramon, à l'Institut Pasteur de Garches, a consacrées en 1923 et 1924 à la floculation et au titrage des sérums et de la toxine diphtériques. Au cours de ces recherches il fut amené, en chauffant la toxine et l'additionnant d'une certaine quantité de formol, à la transformer en un nouveau produit, doué des propriétés particulières, auquel il a donné le nom d'« *Anatoxine* ».

L'Anatoxine se montra dépourvue de tout pouvoir toxique, tandis que son pouvoir antigène, immunisant, restait égal à celui de la toxine qui avait servi à sa préparation. M. Ramon en préconisa l'usage comme vaccin antidiphtérique ; ce n'est pas notre tâche de rappeler ici que ce vaccin a déjà fait les preuves de sa valeur prophylactique.

L'Anatoxine est donc une toxine diphtérique préparée suivant les procédés habituels à l'Institut Pasteur, à laquelle est ajoutée une quantité de formol commercial que M. Ramon a portée à 3 ou 4 pour

1000. Cette toxine est ainsi formolée après avoir été soumise à une température de 40°-42° pendant un mois environ.

M. Ramon fait observer que la quantité de formol ajoutée à la toxine ne saurait être déterminée à l'avance de façon très précise. En effet : « Les solutions commerciales d'aldéhyde formique sont assez variables comme activité, écrit-il, et pour une toxine donnée il ne faut pas oublier que le formol se fixe sur le groupe animé de la molécule albuminoïde, et que le contenu en matériaux protéiques varie d'une toxine à l'autre, suivant la nature du bouillon employé, suivant la richesse de la culture, etc. C'est pourquoi il est indispensable de régler les proportions de formol et la température par le pouvoir flocculant » (en présence d'un sérum antitoxique titré).

Seule la méthode de flocculation permet donc de déterminer les propriétés biologiques exactes de l'anatoxine.

Ces travaux de M. Ramon ont été le point de départ d'autres recherches. M. Zoeller, professeur agrégé au Val-de-Grâce, ayant remarqué que l'injection sous-cutanée de l'anatoxine, dans la vaccination, s'accompagnait parfois d'une réaction locale assez vive, pensa qu'il pouvait s'agir là d'une réaction spécifique. Il l'individualisa pour l'étudier, en pratiquant une inoculation, non plus sous-cutanée, mais intradermique de l'anatoxine. C'est à cette technique qu'il a donné le nom d' « *Anatoxi-Réac-*

tion », et c'est celle-ci que nous nous proposons d'étudier dans le présent travail.

Cette intra-dermo réaction à l'Anatoxine s'oppose nettement à la réaction Schick, intra-dermo-réaction à la toxine, tant par la nature même de la substance qui la produit, que par sa signification sémiologique et pathologique.

MM. Lereboullet, Boulanger-Pilet et Lelong, ayant repris l'étude de l'anatoxi-réaction au pavillon de la diphtérie des Enfants-Malades, ont obtenu des résultats qui concordent dans l'ensemble avec ceux de M. Zoeller. C'est sur le bienveillant conseil de M. Lereboullet que nous avons entrepris ce travail, et nous voulons lui exprimer ici notre sincère reconnaissance pour nous avoir fait bénéficier de sa direction et des résultats de ses recherches.

Technique

La technique de l'Anatoxi-Réaction (que nous désignerons désormais par les initiales A-R) est tout à fait semblable à celle de la réaction de Schick.

On se sert d'une dilution au centième de l'anatoxine de Ramon. Il n'est d'ailleurs pas nécessaire, comme il l'est pour la réaction de Schick avec la toxine ordinaire, que la dilution soit faite extemporanément. Le réactif peut, en effet, se conserver plus de huit jours sans altération appréciable.

On injecte 0,2 cc de cette dilution dans l'épaisseur du derme, de préférence à la face antérieure de l'avant-bras, vers son tiers supérieur. En ce point la peau est d'une finesse qui donne aux modifications de sa coloration et de sa consistance leur maximum de netteté. L'absence de réaction douloureuse permet de choisir ce lieu d'élection sans avoir à craindre de gêne fonctionnelle.

On doit se servir d'une seringue nettement graduée en dixièmes de centimètre cube.

Nous avons habituellement utilisé nous-même la seringue de Ricord.

L'aiguille doit être en acier, ou mieux en platine

iridié, à biseau bien affilé mais non trop long. Elle sera courte et la plus fine possible, car une aiguille un peu grosse est difficile à pousser dans l'épaisseur du derme, surtout chez un jeune enfant.

Naturellement ces instruments sont stérilisés.

On introduit l'aiguille presque parallèlement à la surface de la peau, le biseau tourné vers le haut. Si elle est bien dans le derme, on la voit cheminer à travers les couches superficielles. Lorsque l'aiguille a pénétré de 3 ou 4 millimètres, on pousse lentement l'injection. Le liquide, en s'échappant dans les tissus, soulève une petite papule blanche, arrondie, de 3 ou 4 millimètres de diamètre, boule d'œdème caractéristique. On retire l'aiguille. L'aspect de cette papule à bords bien nets montre que l'inoculation a été faite correctement.

En quelques minutes la papule disparaît. Dans les heures suivantes apparaît souvent, autour du point d'injection, une macule congestive (véritable congestion traumatique, pouvant s'accompagner d'une petite ecchymose) de dimensions très variables, à bords flous, à peine discernables, disparaissant à la pression, ne s'accompagnant d'aucune induration. Cette fausse-réaction peut persister plus ou moins longtemps, mais ses caractères ne permettent aucune confusion avec l'A.-R. positive de Zoeller que nous allons maintenant décrire.

L'A.-R. positive de Zoeller se caractérise, dit cet auteur, par une rougeur diffuse, avec légère infiltration des tissus sous-jacents, apparaissant vingt-

quatre heures après l'inoculation, persistant le lendemain, puis disparaissant progressivement.

Ces différents caractères ne sont pas de même valeur. La date d'apparition de la réaction peut être difficile à apprécier ; en effet, la fausse réaction congestive, que nous avons signalée immédiatement après l'injection, peut, en se prolongeant, masquer l'apparition réelle de l'A.-R. positive.

Bien plus significative est la date à laquelle la papule atteint son maximum, puis disparaît. Cette évolution ne se fait pas toujours exactement dans les délais définis par M. Zoeller. Dans une communication à la Société Médicale des Hôpitaux, MM. Lereboullet, Boulanger-Pilet et Lelong, rapprochant l'A.-R. des autres réactions autonomes (Schick, pseudo-Schick, cuti-réaction à la tuberculine) voient souvent la papule atteindre son plein développement de façon un peu plus tardive. Il semble, en réalité, que cette apogée se situe le plus souvent le 2^e ou le 3^e jour, mais il n'est pas exceptionnel de la voir atteinte seulement le 4^e ou même le 5^e.

L'aspect et les dimensions de la papule ne sont pas, au début, très caractéristiques. Il faut, au contraire, tenir le plus grand compte de l'induration. La base de cette papule est franchement infiltrée, donnant toujours au doigt la sensation d'un manque d'élasticité des téguments. Dans tous les cas cet élément est nettement appréciable.

Quelle que soit la valeur de ces caractères distinctifs, il est bon d'accompagner l'injection de l'Aná-

toxine de l'injection voisine d'une protéine non diphtérique, la réaction cutanée provoquée par cette dernière servant de point de comparaison à l'A.-R.

Ainsi pratique-t-on habituellement, dans le service de M. Lereboullet, l'A.-R. sur un avant-bras, et sur l'autre l'inoculation de 0,2 cc d'anatoxine tétanique diluée à 1 %, cette anatoxine étant préparée par une méthode en tous points identique à celle qu'on emploie pour l'Anatoxine diphtérique. MM. Lereboullet, Boulanger-Pilet et Lelong, et M. Zoeller ont également pratiqué comme test de comparaison des injections de protéines variées : sérum anti-pneumococcique, filtrat de cultures diverses, etc..., dont nous reparlerons au chapitre suivant en étudiant la spécificité de l'A.-R.

Toute protéine non diphtérique peut être utilisée à cet effet.

Ces réactions de comparaison ne laissent pas toujours le tégument sans aucune modification ; elles peuvent au contraire, au dire de M. Lereboullet et de ses collaborateurs, affecter un « polymorphisme déconcertant ». Mais leurs caractères s'opposent à ceux des réactions spécifiques de façon à ne pas laisser place au doute dans la grande majorité des cas. Ces « fausses-réaction » apparaissant de façon précoce, de la 2^e à la 6^e heure le plus souvent, ont dépassé leur maximum au cours de la première journée, et disparaissent ensuite rapidement sans laisser de traces.

Elles peuvent affecter des aspects divers : simple

érythème, papule, œdème sous-cutané ou intra-dermique pseudo-urticarien. Mais surtout elles ne s'accompagnent jamais de l'induration caractéristique, et ce fait est peut-être le plus important au point de vue diagnostique.

Par conséquent, on ne jugera une A.-R. positive que si elle possède les caractères que nous avons précisés, et diffère nettement de la pseudo-réaction témoin que l'on aura pratiquée symétriquement.

Spécificité de l'Anatoxi-Réaction

Lorsqu'on pratique l'A.-R. en séries sur un grand nombre d'individus de toutes catégories, on voit apparaître une proportion variable de réactions positives. Ces réactions positives sont-elles en rapport avec la nature diphtérique du produit inoculé ? Traduisent-elles, au contraire, une hypersensibilité banale à toutes les protéines, ou du moins à certaines protéines non nécessairement d'origine diphtérique. En d'autres termes, et plus brièvement : l'A. R. est-elle une réaction spécifique de la diphtérie ?

Deux ordres de faits peuvent contribuer à résoudre cette question : d'une part la comparaison de l'A.-R. avec les réactions que l'on peut obtenir dans des conditions identiques avec d'autres protéines ; d'autre part, les rapports de l'A.-R. avec la diphtérie clinique et avec les maladies non diphtériques.

I. A.-R. ET AUTRES RÉACTIONS PROTÉINIQUES

M. Zoeller ayant injecté dans le derme au lieu de l'anatoxine de Ramon, le bouillon servant à la préparation de cette anatoxine, ne put obtenir de

réaction positive comparable à celle que nous avons décrite. Tout au plus vit-il une petite réaction fugace sans ressemblance avec l'A.-R.

Le sérum de cheval ne lui permit également d'observer aucune réaction comparable à l'A.-R., et il remarque, au surplus que « cette dissemblance se juge non seulement par des intradermo-réactions comparatives, mais par ce fait qu'un malade en pleine réaction sérique peut avoir une A.-R. absolument négative, et qu'inversement un diphtérique qui ne présente aucune réaction sérique peut avoir une A.-R. fortement positive ».

M. Zoeller chercha encore à obtenir des réactions caractéristiques avec des filtrats de cultures anciennes de bacille d'Eberth ou de staphylocoques, avec des émulsions de germes morphologiquement et biologiquement très voisins du bacille de Löffler, tels le bacille d'Hoffmann et le bacterium cutis commune. Ces expériences donnèrent les mêmes résultats négatifs que les précédentes.

MM. Lereboullet, Boulanger-Pilet et Lelong ont repris les expériences de cette sorte et sont arrivés à des résultats concordants avec ceux de M. Zoeller. Ni le sérum de cheval, ni le sérum antipneumococcique, ni la tuberculine ne leur ont permis d'obtenir des réactions semblables à l'A.-R. positive. Ces auteurs ont aussi pratiqué en séries des intradermo-réactions avec l'« anatoxine » tétanique préparée à l'Institut Pasteur de Garches par des procédés exactement identiques à ceux qui servent pour l'ana-

toxine de Ramon. Or, dans ces conditions, les sujets présentant une A.-R. positive ne donnent avec l'anatoxine tétanique que ces réactions fugaces et polymorphes bien différentes dont nous avons déjà parlé sous le nom de fausses-réactions.

Nous avons nous-mêmes observé cette discordance des réactions aux deux anatoxines diphtérique et tétanique, et nous avons déjà dit que nous nous servons habituellement de l'anatoxine tétanique pour pratiquer des réactions témoins de l'A.-R.

Toutes ces observations ayant été faites sur des centaines de sujets de toutes catégories : enfants et adultes, malades de chirurgie ou de médecine, diphtériques ou non diphtériques en période de début, d'état ou de convalescence, porteurs de germes, etc..., permettent de conclure à la spécificité probable de l'A.-R.

Mais des contre-épreuves devaient être faites pour tâcher de déceler un parallélisme entre l'A.-R. et d'autres réactions spécifiques de la diphtérie.

M. Zoeller pratiqua des intradermo-réactions avec une émulsion de bacilles de Löffler très diluée et stérilisée par chauffage à 105° pendant un quart d'heure. Il obtint des réactions identiques à l'A.-R. typique.

Lorsqu'on pratique une inoculation intra-dermique de toxine diphtérique, on peut observer deux ordres de phénomènes.

D'une part on peut voir se produire la réaction aujourd'hui classique, décrite par Schick : zone de

rougeur de 1 ou 2 cm. de diamètre, apparaissant en 24 ou 48 heures, persistant 7 à 10 jours, puis desquamant en donnant lieu à un peu de prurit et laissant une pigmentation durable. Il n'y a guère d'infiltration du tégument.

D'autre part, il peut apparaître une réaction cutanée plus précoce et moins durable, sans signification au point de vue de l'immunité, et que pour cette raison tous les auteurs ont nettement distinguée de la réaction de Schick. C'est la « pseudo-réaction » ou « fausse-réaction » de Schick.

Elle apparaît en quelques heures, disparaît en 2 à 4 jours, n'est guère plus indurée que le Schick vrai, mais a des limites plus tranchées ; elle ne donne ni desquamation ni pigmentation. Le caractère le plus net est la durée d'évolution : examinant le point d'inoculation au 4^e jour, le Schick vrai est encore en voie de croissance ; le pseudo-Schick est en passe de disparaître.

Cette pseudo-réaction ayant attiré l'attention fut étudiée pour elle-même. Pour l'individualiser et éviter toute confusion avec la vraie réaction de Schick, on a pris l'habitude d'injecter à un bras la toxine diphtérique, et à l'autre une toxine chauffée à 75°. Ce chauffage faisant perdre au produit la faculté de donner la vraie réaction de Schick, celle-ci ne peut apparaître que du côté qui a reçu la toxine non chauffée, tandis que le pseudo-Schick se manifeste également aux deux bras.

Or, ainsi pratiquée, la pseudo-réaction de Schick

donne des résultats dans l'ensemble concordants avec ceux de l'A.-R.

M. Zøeller écrit : « Les conditions de l'apparition de l'A.-R. semblent être identiques à celles de la pseudo-réaction de Schick ».

MM. Lereboullet et Joannon, parlant des réactions cutanées locales à l'injection vaccinale de l'anatoxine de Ramon (réactions évidemment semblables à l'A.-R. proprement dite) remarquent que les réactions les plus fortes s'observent chez les sujets ayant un pseudo-Schick positif.

MM. Roubinovitch, Loiseau et Laffaille font exactement la même constatation.

Puis, M. Lereboullet, avec MM. Boulanger-Pilet et Lelong disent n'avoir pas vu d'A.-R. négative chez des individus à pseudo-Schick positif.

Ces faits ne sauraient suffire à prouver l'identité de l'A.-R. et du pseudo-Schick. Quelques discordances ont été observées, bien que très rarement. Il se peut que l'une de ces réactions contienne « quelque chose en plus » que l'autre.

Mais leurs rapports ne sauraient guère être contestés, et nous pensons en conséquence être autorisés à tirer argument en faveur de la spécificité de l'A.-R. de certaines observations faites sur la pseudo-réaction de Schick, que nous citerons plus loin.

Et nous devons remarquer déjà que, la pseudo-réaction de Schick étant obtenue avec un produit nettement diphtérique (la toxine chauffée), l'A.-R. qui lui est parallèle doit, à priori, être aussi suppo-

sée de nature diphtérique, et considérée comme fonction de la présence de protéines diphtériques dans le produit injecté. Reste à démontrer par d'autres arguments l'exactitude de cette hypothèse. C'est ce que nous verrons tout à l'heure.

II. A.-R., DIPHTÉRIE ET AFFECTIONS NON DIPHTÉRIQUES

Si l'A.-R. est une réaction spécifique de la diphtérie, il y a lieu de supposer à priori qu'elle peut être modifiée par l'évolution clinique d'une diphtérie, autrement que par toute autre maladie.

L'expérimentation confirme cette hypothèse, et montre que la diphtérie fait apparaître un grand nombre d'A.-R. positives.

Avant de donner les chiffres qui en font preuve, disons avec quelle netteté frappante ce fait apparaît pour l'expérimentateur qui suit un malade. Voici un entrant au pavillon de la diphtérie : on pratique une A.-R. ; le tégument est à peine modifié par une légère congestion de quelques heures, qui souvent même fait défaut.

Une semaine plus tard une inoculation identique est pratiquée. Le lendemain une large macule rouge en marque le lieu. Le jour suivant c'est une papule d'un rouge vif, fortement saillante, pouvant avoir plusieurs centimètres de diamètre. Au niveau de ce placard, plus ou moins bien limité, la peau est épaisse, infiltrée, indurée, offre au doigt qui veut la déprimer une résistance toujours marquée.

Cette réaction persiste encore un ou deux jours, puis s'efface progressivement. Pour qui l'a une fois observée, elle ne peut se confondre avec une réaction banale de la peau à un agent irritant, et laisse vraiment l'impression d'un phénomène spécifique.

MM. Lereboullet, Boulanger-Pilet et Lelong ont pratiqué des A.-R. sur des enfants atteints de diphtérie, au début, à la période d'état et à la terminaison de la maladie, puis chez des porteurs de germes, qu'ils soient convalescents ou non d'une diphtérie clinique. Ils ont obtenu les résultats suivants :

Au début de l'affection, sur 24 sujets 9 présentèrent seulement une A.-R. positive ; 15 une A.-R. négative.

A la période d'état ils trouvèrent sur 31 malades 22 résultats positifs contre 9 négatifs, dans les cas de diphtérie banale (angine ou croup) et une seule réaction positive contre 4 négatives dans les diphtéries malignes.

A la terminaison de l'évolution, les A.-R. positives sont au nombre de 20 contre 9 négatives dans les diphtéries banales, de 2 faiblement positives contre 1 négative dans la diphtérie maligne.

Chez 9 convalescents porteurs de germes, toutes les A.-R. furent positives, mais faiblement dans 2 cas d'angines malignes.

Enfin, sur 14 porteurs de germes n'ayant pas eu de diphtérie clinique, 11 avaient des A.-R. positives, 3 seulement des A.-R. négatives.

Si nous résumons ces données dans un tableau nous obtenons le suivant :

	Nombre de cas étudiés	AR +	AR -	Pourcentage d'AR +	
Diphtérie à son début	24	9	15	37,5 %	
à la période d'état	diphtér. banale	31	22	9	71 %
	diphtér. maligne	5	1	4	20 %
à la termi- naison	diphtér. banale	29	20	9	69 %
	diphtér. maligne	3	2 faibles	1	67 %
Porteurs de germes	Conv.				
	d'ang. ban.	7	7	0	100 %
	d'ang. mal.	2	2 faibles	0	100 %
	Sains	14	11	3	78,5 %

On voit que le pourcentage des A.-R. positives passe de 37,5 % au début aux environs de 70 % à la fin de la maladie, pour atteindre 100 % dans la convalescence.

Ces faits sont en parfait accord avec ceux notés par M. Zoeller au cours d'expériences analogues.

Les auteurs, qui rapportent ces chiffres remarquent que c'est vers le 6^e jour que l'A.-R. devient

positive dans la plupart des formes communes, tandis que cette modification est beaucoup plus tardive dans les diphtéries à évolution maligne, et que dans ces derniers cas la dermo-réaction ne devient jamais aussi intense que dans les formes habituelles. Contentons-nous, pour l'instant, de noter le fait ; nous verrons dans une autre partie de ce travail quelles interprétations en ont été données.

L'A.-R. positive, ayant atteint son maximum pendant la convalescence, tend ensuite à redevenir lentement négative. Sur ce point aussi, nous n'insistons pas dans ce chapitre.

Les chiffres cités plus haut prennent toute leur valeur lorsqu'on les compare à ceux qui ont été trouvés en pratiquant l'A.-R. dans des maladies diverses. Ayant inoculé l'anatoxine à 28 enfants de 1 à 12 ans atteints d'affections variées, M. Lereboullet et ses collaborateurs n'ont trouvé que 9 réactions positives, soit 32. % seulement.

Chez des accouchées récentes : 23 résultats positifs sur 50, soit 46 %.

Chez des rougeoleux en période d'éruption toutes les réactions (sur 11 sujets) sont négatives, fait qu'on ne peut pas ne pas rapprocher de la constance des cuti-réactions négatives à la tuberculine chez de tels malades en état d'« anergie ». D'ailleurs l'A.-R. redevient positive parfois peu après la disparition de l'éruption.

On voit que tous ces chiffres sont très inférieurs à ceux que donnent les diphtériques.

M. Zoeller a publié des résultats absolument comparables. Il a obtenu :

Chez des convalescents de rougeole : 7 A.-R. positives sur 22 cas, soit : 31 %.

Chez des convalescents d'oreillons : 18 A.-R. positives, sur 58 cas, soit : 31 %.

Chez des convalescents de scarlatine : 2 A.-R. positives sur 10 cas, soit : 20 %.

Chez des convalescents d'angines banales : 8 A.-R. positives sur 22 cas, soit 36 %.

Et à côté de cela :

Chez des convalescents d'angine diphthérique pseudo-membraneuse : 22 A.-R. positives sur 29 cas, soit : 75 %.

Chez des convalescents d'angine diphthérique érythémateuse et chez des porteurs de germes sains : 21 A.-R. positives sur 26 cas, soit 80 %.

Si l'on additionne tous les chiffres de ces auteurs, on trouve environ 35 % d'A.-R. positives dans des affections diverses, et 80 % chez les convalescents de diphthérie.

On peut encore rapprocher de ces données les constatations de MM. Darré, Loiseau et Laffaille, qui, notant les réactions cutanées locales à l'injection vaccinale de l'anatoxine de Ramon, notent des réactions fortes chez 4 sujets sur 5 convalescents de diphthérie, et seulement chez 2 individus sur 7 atteints d'affections différentes.

Enfin, puisque nous avons souligné l'analogie incontestable entre l'A.-R. et la pseudo-réaction de

Schick, faisons remarquer que Dudley, étudiant cette dernière réaction chez les élèves de l'Ecole Royale Navale de Greenwich, notait 44 % de résultats positifs pour les sujets ayant eu la diphtérie, alors que ces résultats variaient entre 9 et 24 % chez les autres.

On peut encore étudier l'action de la diphtérie sur l'A.-R. non plus sur des individus, mais sur une collectivité atteinte par une épidémie.

M. Zoeller ayant fait cette étude a constaté que plus l'atteinte épidémique est marquée plus est grand le nombre de sujets à A.-R. positive, et qu'à toute poussée épidémique clinique correspond une poussée d'apparition de réactions positives.

Résumant ces arguments en faveur du caractère spécifique de l'A.-R., nous pourrions formuler les propositions suivantes :

1° Les intradermo-réactions pratiquées suivant une technique identique à celle de l'A.-R., mais avec des substances protéiniques autres que l'anatoxine de Ramon et d'origine non diphtérique, ne permettent pas d'obtenir des résultats comparables à ceux de l'A.-R.

2° Les intradermo-réactions pratiquées avec des produits autres que l'anatoxine de Ramon, mais néanmoins d'origine diphtérique, donnent des résultats sinon identiques, du moins très voisins de ceux de l'A.-R.

3° L'évolution d'une diphtérie clinique fait apparaître une A.-R. positive chez un très grand nombre

de sujets ayant au préalable une réaction négative, et cette modification ne se produit pas au cours des maladies autres que la diphtérie.

Il paraît donc tout à fait justifié d'admettre que l'A.-R. de Zoeller est bien une réaction autonome, spécifique de la diphtérie.

Anatoxi-Réaction et Hypersensibilité protéinique

Ayant admis la nature spécifique de l'A.-R., il y a lieu de se demander quelle en est la signification biologique.

Deux rapprochements s'imposent à cet égard : d'une part avec la cuti-réaction à la tuberculine, réaction d'hypersensibilité à des protéines spécifiques ; d'autre part avec la réaction de Schick, réaction témoignant d'une non-immunité à la diphtérie.

Nous étudierons, au chapitre suivant, les rapports de l'A.-R. et de cette immunité. Voyons, à présent, si l'A.-R. possède vis-à-vis de la diphtérie une signification semblable à celle de la tuberculino-réaction à l'égard de la tuberculose.

Déjà la pseudo-réaction de Schick avait été attribuée à une sensibilisation de l'organisme aux protéines du bacille de Löffler. En effet, le chauffage à 75°, qui détruit la toxine diphtérique, sans guère modifier les protéines antolysées, supprime la réaction de Schick sans abolir la pseudo-réaction.

C'est là l'opinion exprimée par MM. Aviragnet,

Weill-Hallé et P.-L. Marie, dans un traité classique. C'est aussi celle que Dudley a tirée de ses études.

M. Zoeller, décrivant l'A.-R., lui a donné dès l'abord, une pareille signification. Il écrit : « Une anatoxi-réaction positive témoigne que le sujet a été dans son passé, proche ou lointain, exposé aux atteintes bénignes ou sérieuses du bacille de Löffler. Les atteintes récentes paraissent avoir une action particulièrement marquée ».

C'est évidemment ainsi que doit être interprétée la notion d'hypersensibilité protéinique, car si l'on excepte les cas évidemment rares où une telle hypersensibilité pourrait être congénitale ou consécutive à une injection sérique ou vaccinale, on ne peut lui admettre d'autre origine qu'un contact accidentel avec le germe diphtérique.

Il ne s'agit pas (ici comme pour la pseudo-réaction de Schick) d'une sensibilisation à la toxine. Plusieurs faits en témoignent.

En premier lieu l'anatoxine de Ramon est dépourvue de tout pouvoir toxique. Il est vrai qu'elle pourrait, sans posséder aucune nocivité générale, être douée d'une action élective sur le derme.

Mais, d'autre part, MM. Lereboullet et Joannon ont constaté que l'apparition d'une A.-R. positive n'était pas empêchée par l'adjonction d'antitoxine à l'anatoxine de Ramon ; et ils ont vu également en vaccinant des sujets, et comme l'avaient noté MM. Darré, Roubinovitch, Loiseau et Laffaille, qu'un dé-

but d'immunisation laisse la réaction locale à l'Anatoxine naître ou s'accuser.

M. Zoeller a complété ces expériences en ajoutant l'anatoxine injectée de sérum anti-microbien ou du sérum de sujets vaccinés six semaines auparavant, et il a vu des A.-R. positives aussi fortes, parfois même plus accentuées qu'elles étaient auparavant.

Le rôle de la toxine diphtérique en tant que toxine, semble donc nul dans l'A.-R. Mais cela ne suffit pas à prouver que les protéines autolysées en soient responsables. M. Lereboullet écrit : « Il est démontré que la cuti-réaction à la tuberculine est déterminée par un antigène avirulent atoxique, et est en rapport avec une hypersensibilité aux protéines du bacille de Koch. Pour pouvoir affirmer qu'il en est de même de la pseudo-réaction de Schick et de l'A.-R., il faudrait prouver la préparation de l'organisme par une primo-infection diphtérique sensibilisante, et le déclenchement par un antigène diphtérique. Il est seulement établi que le déclenchement se fait par un antigène avirulent et atoxique ; il faut savoir si cet antigène et celui qui a créé la sensibilisation sont spécifiques ou non ». M. Lereboullet pense qu'ils le sont, et nous avons déjà exposé les fortes raisons de croire à la spécificité de l'antigène du « déclenchement ».

Y a-t-il lieu d'admettre également la spécificité de l'antigène de « sensibilisation », et en particulier que cette sensibilisation soit due, comme le pense

M. Zoeller, à une primo-infection diphtérique avec ou sans symptômes cliniques ?

L'hypothèse n'est pas vérifiable directement dans la grande majorité des cas, puisque ce contact avec le bacille de Löffler peut avoir passé inaperçu. La fréquence avec laquelle on décèle des porteurs de germes sains permet très raisonnablement d'admettre que tout sujet à A.-R. positive ait hébergé des bacilles à un moment donné ; mais il ne suffit pas que cela soit possible pour qu'on doive le considérer comme démontré.

Mais certaines observations constituent un argument indirect en faveur de l'opinion de M. Zoeller. On voit, en effet, les A.-R. se montrer d'autant plus souvent positives qu'on les pratique sur des sujets ayant eu plus de chances d'être contaminés par le bacille de Löffler. C'est ainsi que chez les enfants la fréquence de l'A.-R. positive s'élève avec l'âge, qu'elle est plus grande dans les classes populaires peu soigneuses que dans les milieux aisés, qu'elle s'accroît beaucoup chez les enfants habitués à vivre au milieu de collectivité nombreuses, telles que les écoles, et plus encore l'hôpital.

Revenons sur ces différents points et donnons quelques chiffres.

L'influence de l'âge est des plus nettes et des plus faciles à vérifier ; aussi tous les auteurs sont-ils d'accord sur ce point, soit qu'il s'agisse de l'A.-R. proprement dite, soit de la réaction cutanée à l'injection vaccinale de l'Anatoxine de Ramon, soit encore de la pseudo-réaction de Schick.

Voici une statistique portant sur 129 enfants de 0 à 15 ans, atteints d'affections diverses non diphtériques, que nous avons établie à l'aide des observations qu'a bien voulu nous communiquer M. Le-reboullet, ainsi que de nos observations personnelles.

Sur ces 129 enfants nous trouvons :

31 enfants de 0 à 3 ans.

32 enfants de 3 à 6 ans.

5 enfants de 6 à 9 ans.

34 enfants de 9 à 12 ans.

27 enfants de 12 à 15 ans.

Comme on ne peut établir un pourcentage ayant quelque signification sur les 5 enfants de 6 à 9 ans, nous réunirons cette catégorie à la suivante, et nous obtenons ainsi les chiffres réunis dans le tableau suivant.

Enfants :	Nombre d'enfants	AR +	AR —	Pourcentage de résultats +
de 0 à 3 ans	31	11	20	35,5 %
de 3 à 6 ans	32	16	16	50 %
de 6 à 12 ans	39	22	17	57 %
de 12 à 15 ans	27	14	13	52 %

On voit surtout que les A.-R. positives sont nettement moins fréquentes avant 3 ans où elles n'atteignent que le tiers du chiffre total qu'au-dessus de

cet âge, où elles en représentent la moitié, puis davantage encore.

La vie scolaire, en favorisant la dissémination des germes, semble bien faire apparaître aussi des réactions positives. Dudley, étudiant le pseudo-Schick chez 850 sujets de l'Ecole Royale Navale de Greenwich, répartis en 86 élèves nouveaux et 764 fréquentant l'institution depuis une ou plusieurs années, trouve 9 % seulement de résultats positifs chez les nouveaux, et 24 % chez les anciens. Les sujets ayant eu une diphtérie clinique reconnue fournissaient, eux, 44 % de réactions positives.

Rapprochons encore de ces faits les observations faites par MM. Lereboullet et Joannon au cours de la vaccination par l'anatoxine de 13 enfants, atteints d'affections chroniques, souvent fébriles, hospitalisés à l'hospice-annexe d'Antony après un séjour plus ou moins prolongé à l'hôpital des Enfants-Malades.

Ces enfants firent à l'inoculation vaccinale une réaction d'autant plus fréquente et plus forte qu'ils étaient plus âgés et étaient demeurés plus longtemps aux Enfants-Malades avant d'être envoyés à Antony.

Sur ces 13 sujets, 2 firent une réaction très forte tant à la première qu'à la deuxième injection. C'étaient deux enfants âgés de 14 ans et 15 ans $\frac{1}{2}$, qui avaient séjourné respectivement 7 mois et 8 mois $\frac{1}{2}$ à l'hôpital.

3 sujets firent une forte réaction à la 2^e injection ;

enfants de 9, 13 et 15 ans dont le second seul avait séjourné à l'hôpital.

2 enfants eurent une réaction nette à la 1^{re} injection ; âgés de 3 et 9 ans, ils étaient restés 6 et 10 mois aux Enfants-Malades.

Les 6 derniers sujets, à part un enfant de 10 ans ayant séjourné 1 mois à l'hôpital, avaient entre 1 an et 5 ans $\frac{1}{2}$ et étaient tous demeurés moins de 4 semaines aux Enfants-Malades. Ils ne firent aucune réaction vaccinale.

Ces observations sont d'autant plus significatives qu'on les rapproche de ce fait, sur lequel ont bien insisté MM. Lereboullet et Joannon, que les enfants ainsi placés dans un milieu hospitalier pendant un temps plus ou moins long s'immunisent spontanément contre la diphtérie, ce qui ne peut se comprendre autrement que par de petits contacts répétés, sans manifestations cliniques, avec le bacille de Löffler.

D'ailleurs, lorsqu'on compare les résultats de l'A.-R. ou de la pseudo-réaction de Schick avec le Schick vrai, on constate, malgré les nombreuses discordances, sur la signification desquelles nous reviendrons, que ces premières réactions donnent bien plus souvent des résultats positifs avec un Schick négatif qu'avec un Schick positif. Et cela est encore en faveur des contacts répétés avec le bacille, qui auraient produit en même temps l'immunité et l'hypersensibilité aux protéines.

Nous avons exposé jusqu'ici les faits qui témoi-

gnent en faveur de l'hypothèse de M. Zoeller, suivant laquelle l'A.-R. positive relèverait toujours d'un contact passé du sujet avec le bacille diphtérique. Mais un certain nombre d'observations publiées cadrent mal avec cette hypothèse ; nous allons maintenant les indiquer et voir comment on peut les interpréter.

Et d'abord l'A.-R. devrait être toujours négative chez les nouveau-nés. Or, MM. Lereboullet, Boulanger-Pilet et Lelong, ayant pratiqué l'A.-R. comparativement sur cinquante nouvelles accouchées et sur leurs enfants, ont constaté :

Chez les mères, 23 réactions positives, soit 46 % ;

Chez les enfants, 17 réactions positives, soit 34 %.

Ces résultats seraient difficilement compréhensibles dans l'hypothèse de M. Zoeller. Sans doute on peut admettre que le nouveau-né hérite de certaines propriétés humérales de sa mère (et c'est là une explication vraisemblable de son immunité naturelle et transitoire à la plupart des maladies infectieuses), mais cette explication, est, dans le cas particulier, peu convaincante.

Mais cette étude de l'A.-R. chez le nouveau-né ayant été reprise récemment par M. Lereboullet et ses collaborateurs, des résultats ont été obtenus qui semblent infirmer les précédents, et, par l'absence à peu près constante d'A.-R. positives, s'accorder mieux avec l'hypothèse de l'A.-R. témoin d'hypersensibilité protéinique. Des recherches sont encore en cours, afin d'élucider plus complètement la

question. Nous ne pouvons donc actuellement que signaler cette difficulté, et laisser à l'avenir le soin d'en apporter la solution.

Une seconde catégorie de faits vient s'accorder difficilement avec ce qui précède. Si le contact d'un sujet avec le bacille diphtérique fait naître une hypersensibilité qui se traduit par l'A.-R. positive, tout sujet ayant eu une diphtérie clinique devrait avoir une A.-R. positive.

Il est loin d'en être ainsi et M. Zoeller lui-même a constaté le premier que l'A.-R. positive qui apparaît au cours de la diphtérie s'efface dans les semaines qui suivent, de façon habituelle. Comment expliquer ce fait ? Cet auteur a soulevé les hypothèses suivantes :

« Disparaît-elle (l'hypersensibilité) progressivement parce que le sujet perd à la longue le souvenir du contact sensibilisant, ou bien au contraire cette disparition résulte-t-elle d'une hyperimmunité active qui, après avoir éteint la réaction toxinique, finirait par éteindre la réaction protéinique ? Faut-il pour entretenir la sensibilisation protéinique des contacts intermittents avec l'antigène diphtérique ? De même que l'allergie tuberculeuse s'entretient *du dedans* par la présence dans l'organisme du bacille tuberculeux, de même l'allergie diphtérique s'entretient-elle *du dehors* par des ensemencements passagers et fugaces de bacilles de Löffler ? »

M. Zoeller a éliminé ensuite l'hypothèse d'une hyperimmunité active, en constatant qu'on ne pouvait

empêcher l'apparition de l'A.-R. positive en injectant, en même temps que l'anatoxine, du sérum antidiphtérique, ou du sérum de ces sujets qui seraient précisément hyperimmunisés — et, d'autre part, en constatant que chez ces derniers sujets une injection sous-cutanée d'anatoxine faisait cinq fois sur six réapparaître l'A.-R. positive.

Il se rallie donc à l'hypothèse d'une extinction passive de l'hypersensibilité par absence de stimulation spécifique.

Mais une autre objection naît alors. Certains sujets ayant eu une diphtérie clinique, sont trouvés porteurs de germes et ont néanmoins une A.-R. négative. La stimulation spécifique leur a-t-elle donc manqué ?

M. Zoeller pense qu'il en est ainsi, car le stimulant — dit-il — n'est pas la présence du bacille dans la gorge, mais son conflit avec l'organisme. Si celui-ci est couvert par une immunité locale : pas de conflit ; pas de stimulation ; pas d'hypersensibilité ; par d'A.-R. positive.

C'est ainsi que s'expliquerait aussi l'A.-R. négative qu'on peut observer chez des sujets sains n'ayant pas eu la diphtérie, et cependant porteurs de germes. 20 % de ces sujets, dans les différentes statistiques, ne réagissent en effet pas à l'Anatoxine.

Nous n'insisterons pas davantage sur ces points. Les suggestions de M. Zoeller sont plausibles, aussi bien celle d'une stimulation intermittente nécessaire que l'appel à l'immunité locale. Mais il ne faut

pas manquer de voir que ces explications ne reposent sur aucun fondement expérimental positif, et que leur caractère hypothétique ne peut asseoir une conviction.

Nous concluons donc ce chapitre en le résumant comme il suit :

1° L'A.-R. positive semble bien être en rapport avec une sensibilisation aux protéines autolysées du bacille de Löffler.

2° Il est vraisemblable que cette sensibilisation est produite par le contact de ce bacille, au cours ou en dehors d'une diphtérie clinique.

3° Cependant certaines objections, tirées principalement des réactions négatives chez les sujets ayant eu la diphtérie et les porteurs de germes, empêchent encore de considérer cette hypothèse comme absolument démontrée.

Anatoxi-Réaction et Immunité

L'A.-R. paraissant être en rapport avec une hypersensibilisation aux protéines diphtériques, il faut se demander si cette hypersensibilité va de pair avec un état d'immunité. C'est ce qui nous reste à étudier.

Il est, dès l'abord, absolument certain, et incontesté, qu'une A.-R. positive ne décèle pas une immunité complète. Nombreux sont les cas de sujets contractant la diphtérie malgré une A.-R. positive. D'autre part, on sait que la réaction de Schick est actuellement considérée comme un critérium d'immunité de valeur à peu près constante ; or, les résultats de cette réaction ne concordent en aucune façon avec ceux de l'A.-R. On observe des A.-R. positives ou négatives aussi bien chez les sujets à Schick positif que chez ceux à Schick négatif.

Mais M. Zoeller pense qu'une A.-R. positive traduit toujours un certain degré d'immunité, et il s'appuie sur des faits qui ne sont pas sans valeur.

Remarquons d'abord que Dudley à Greenwich, aussi bien que MM. Lereboullet et Joannon à Antony ont noté des pseudo-réactions de Schick (dont nous

avons signalé plus d'une fois l'analogie avec l'A.-R.) beaucoup plus souvent (2 fois plus pour Dudley) chez les sujets à Schicks négatifs que chez ceux à Schicks positifs.

Puis nous avons déjà signalé que les malades atteints de diphtérie grave acquièrent généralement une A.-R. positive beaucoup plus lentement et beaucoup plus faiblement que ceux que touche une diphtérie bénigne ; et l'on sait que les premiers s'immunisent mal ou tardivement ; inversement, ceux dont la maladie est fruste, simple angine rouge sans signes généraux par exemple, auraient souvent, dès le début, une A.-R. positive, au dire de M. Zoeller. N'est-on pas autorisé à supposer que c'est la même inaptitude de l'organisme à s'immuniser qui est cause d'une part de la durée et de la gravité de la maladie, d'autre part de la persistance de la réaction négative à l'anatoxine ?

Il aurait été remarqué, également que les sujets possédant une A.-R. positive étaient plus prompts à acquérir une immunité complète, soit spontanément sous l'influence d'un milieu contaminé, soit artificiellement par la vaccination. C'est encore Dudley qui a constaté le fait dans le premier cas. Il a vu que les élèves nouveaux de l'école navale de Greenwich s'immunisaient en 3 mois, par le seul effet de la promiscuité scolaire dans la proportion de 67 % lorsque leur pseudo-Schick était positif, de 27 % seulement lorsqu'il était négatif.

M. Zoeller a étudié plus précisément les variations

de l'immunisation vaccinale suivant le signe présenté par l'A.-R. Il a constaté que les sujets ayant une A.-R. positive s'immunisaient souvent par une seule injection d'anatoxine. L'expérience suivante, bien que pratiquée sur 12 sujets seulement, est d'une netteté qui est très en faveur de l'hypothèse de M. Zoeller :

Douze enfants à Schicks positifs sont vaccinés, 6 ayant une A.-R. +, 6 ayant une A.-R. —.

Les 6 premiers acquièrent l'immunité (Schick négatif) : 3 par une seule injection d'un 1/2 cc d'anatoxine, les 3 autres après une 2^e injection, de 1 cc, faite 10 jours après. Aucun des 6 sujets à A.-R. négatives n'est immunisé après la 1^{re} injection ; 3 seulement après la seconde.

Enfin, M. Zoeller a vu des sujets à A.-R. positives, abandonnés sans traitement sérique, guérir de façon très rapide, faisant parfois une diphtérie « en feu de paille ». Citons seulement l'exemple suivant, rapporté par cet auteur : « Un malade entre dans notre service atteint d'angine rouge ; l'examen bactériologique est négatif ; la réaction de Schick est positive ; l'A.-R. positive... Il guérit de son angine banale en quarante-huit heures. Huit jours après, il se plaint de nouveau de la gorge ; il présente une angine pseudo-membraneuse unilatérale ; cliniquement c'est une angine diphtérique (confirmée bactériologiquement le lendemain). Sur la foi de son A.-R. positive constatée précédemment, nous l'observons sans faire de sérothérapie. Le soir, pas de

changement ; le lendemain matin régression de moitié ; dans la soirée disparition complète de la fausse-membrane ».

Mais ces arguments ne sauraient être considérés comme décisifs.

Il est vrai que leur réfutation semble aussi à peu près impossible. En effet, lorsqu'en présence d'une immunité certaine on constate l'existence d'une A.-R. négative, on ne saurait dire si cette négativité ne tient pas à une absence de sensibilisation protéinique.

C'est ainsi que peut s'expliquer l'A.-R. négative des nouveau-nés, des vaccinés, et généralement de tous les sujets à Schicks négatifs.

Cependant si ces sujets sont porteurs de germes, ne sont-ils pas à la fois immunisés et sensibilisés par contact avec le bacille de Löffler ? Ne doivent-ils donc pas avoir une A.-R. positive ? Nous avons déjà étudié ce point dans le chapitre précédent, et nous avons exposé pour quelles raisons M. Zoeller se croyait en droit d'admettre que des porteurs de germes puissent ne pas être sensibilisés.

La question n'est pas tranchée.

Si l'on trouve ainsi des individus certainement immunisés à A.-R. négative, trouve-t-on également des sujets certainement non immunisés ayant une A.-R. positive. La question se pose de façon bien moins nette, car il n'est pas de critérium d'immunité nulle. Le Schick négatif ne témoigne que d'une immunité incomplète.

Il est vrai qu'on peut admettre qu'un malade atteint d'une diphtérie grave ou même moyenne, n'est absolument pas immunisé. Or il est vrai que dans ces cas l'A.-R. initiale est quasi toujours négative.

Nous résumerons la question des rapports entre l'A.-R. et l'immunité en disant :

1° Que l'A.-R. + n'est certainement pas un critérium d'immunité absolue.

2° Qu'une A.-R. négative n'est certainement pas un critérium d'immunité nulle.

3° Quelle que soit la théorie, on doit reconnaître que si l'A.-R. traduit une hypersensibilité aux protéines diphtériques — comme nous l'avons vu au chapitre précédent — elle traduit par là-même un contact avec le bacille. Ce contact a les plus grandes chances d'avoir créé un certain degré d'immunité, d'une manière indirecte tout au moins. Une A.-R. positive doit donc faire dire : immunité au moins naissante.

4° L'expérience confirme cette façon de voir en faisant observer la coexistence habituelle d'une A.-R. positive avec des phénomènes cliniques qui induisent à admettre un certain degré d'immunité.

Anatoxi-Réaction et Allergie

Le terme d' « allergie » dans son sens étymologique, — qui est aussi celui que lui conféra son créateur von Pirquet — s'applique à toute modification de l'organisme par un virus, soit que l'individu devienne plus sensible à une 2^e inoculation, soit qu'il y réagisse d'une manière atténuée. C'est l'anaphylaxie dans le premier cas, l'immunité dans le second.

Mais cette définition, trop vaste, a été restreinte dans certaines acceptions particulières. M. Zoeller l'applique dans la diphtérie à « un état mixte d'hypersensibilité protéinique et d'immunité relative » qui est, selon lui, décelé et caractérisé par l'anatoxi-réaction positive. Cette définition, pour être arbitraire, n'en est pas moins acceptable ; et, comme l'essentiel est d'employer des termes au sens précis, nous emploierons désormais le mot allergie avec la double signification proposée par M. Zoeller.

Nous poserons donc la question : l'A.-R. positive caractérise-t-elle exactement l'état d'allergie ?

Nous avons déjà examiné les deux parties du problème et vu que si l'A.-R. positive semble bien dé-

celer une hypersensibilité protéinique, il n'est pas scientifiquement prouvé qu'elle s'accompagne toujours d'une immunité partielle.

Mais nous voulons maintenant revoir brièvement le problème dans son ensemble, en montrer quelques aspects sur lesquels a insisté M. Zoeller, et indiquer, en passant, certaines questions théoriques qui se posent à son sujet.

La notion d'immunité partielle, bien qu'encore hypothétique, est une notion qui s'impose presque nécessairement. D'une part, en effet, il est difficile de concevoir qu'un individu passe d'un état de réceptivité absolue à un état d'immunité parfaite sans passer par un stade intermédiaire. D'autre part, lorsqu'on voit un malade atteint très légèrement au cours d'une épidémie sévère (alors qu'on ne peut invoquer la faible virulence du bacille pathogène), ou lorsqu'on voit un sujet dont la diphtérie se prolonge sans s'aggraver, mais sans que l'organisme puisse triompher de la toxi-infection, on est bien conduit à penser que le malade est dépourvu tout à la fois de la réceptivité complète qui le laisserait sans défense et de l'immunité totale qui lui permettrait de guérir en peu de jours.

M. Zoeller pense que cet état d'immunité partielle est très généralement lié à une hypersensibilité protéinique, réalisant ainsi le stade d'« allergie » que décèle l'A.-R. positive.

Il reconnaît, au cours de la vie d'un individu touché par la diphtérie quatre phases successives, qui

se distinguent par le sens de la réaction de Schick et de l'A.-R. Le tableau suivant résume ces quatre phases schématiques :

	Schick	A R	
1 ^{re} phase :	++	—	Groupe I <i>Réceptivité absolue</i>
2 ^e phase ;	+	++	Groupe II
3 ^e phase :	—	+	Groupe III
4 ^e phase :	—	—	Groupe IV <i>Immunité complète</i>

La 1^{re} phase caractérise les « sujets neufs ».

La seconde les « sujets réceptifs allergiques ».

La troisième les « sujets allergiques immunisés ».

La dernière les « sujets immunisés non allergiques ».

Les observations de malades et de porteurs de germes lui ont montré que cette évolution était habituelle, et des recherches épidémiologiques lui ont fait constater :

1° Que plus l'atteinte épidémique est marquée plus le nombre des sujets du groupe I décroît, plus le nombre des sujets des groupes II et III croît.

Que dans une atteinte récente le groupe II est le plus dense ; le groupe III dans une atteinte plus ancienne.

2° Qu'à toute poussée épidémique clinique correspond une poussée d'immunisation occulte dont témoignent la réaction de Schick et l'A.-R.

MM. Darré, Loiseau et Laffaille reconnaissent bien l'existence de l'immunité partielle, mais ne croient pas qu'elle soit liée à l'hypersensibilité protéinique, et par suite que l'A.-R. puisse la déceler. Ils considèrent l'A.-R. comme un processus de réaction banale, dû à une sensibilisation au bacille de Löffler, mais n'ayant pas d'autre valeur que celle d'un phénomène d'anaphylaxie.

Le problème n'est pas résolu, et reste tel que M. Zoeller l'a très nettement posé dans une de ses communications : « Hypersensibilité et immunité peuvent être dissociées. Le point important est de savoir avec quelle fréquence elles se trouvent liées l'une à l'autre dans la pratique ».

Nous ajouterons : de la solution qui sera apportée dépendra principalement la valeur pratique de l'A.-R.

M. Zoeller se demande aussi si l'hypersensibilité protéinique est une condition préalable nécessaire de l'immunité ? Il incline à penser que cela est. Pourtant des résultats contradictoires ont été fournis par la vaccination, tantôt le Schick positif se transformant en Schick négatif sans jamais de pseudo-réaction (Henseval, de Gand, avec vaccination par le mélange toxine-antitoxine), tantôt l'A.-R. positive apparaissant au fur et à mesure de l'immunisation (par l'anatoxine de Ramon).

A ce problème posé par M. Zoeller, M. Rohmer fait tout récemment une autre réponse. Il rappelle « qu'il a insisté à plusieurs reprises sur l'existence d'une hypersensibilité des sujets immunisés par le mélange toxi-antitoxique, vis-à-vis de la toxine diphtérique ; il a créé la notion d'une « inimmunité tissulaire antitoxique » antidiphtérique, comprenant par cette expression un état d'allergie des cellules qui répondent à une nouvelle action de la toxine par une production d'antitoxine particulièrement rapide et intense. Zoeller — ajoute M. Rohmer — penche vers l'hypothèse que l'hypersensibilité pour les protéines des bacilles diphtériques est la condition préalable de la production d'antitoxine ; on ne peut prouver ni réfuter cette hypothèse, le bouillon toxique diphtérique contenant toujours des protéines spécifiques. Mais Rohmer préfère distinguer entre les deux hypersensibilités, celle vis-à-vis de la toxine et celle vis-à-vis des corps bacillaires. Il n'est pas du tout prouvé — dit-il — qu'il existe des rapports entre ces deux allergies ».

On voit ici toute la complexité du sujet : les réactions cutanées décèlent-elles une hypersensibilité aux protéines toxiques ou aux protéines des corps bacillaires ? L'avenir seul le dira et nous ne nous sentons pas qualifiés pour intervenir dans cette discussion.

D'autres questions se présentent encore à l'esprit.

L'hypersensibilisation protéinique ne peut-elle être consécutive qu'aux contacts avec le bacille de Löffler ?

Prédispose-t-elle toujours à une immunisation rapide, ou se produit-elle indifféremment avec des bacilles avirulents ou virulents, capables ou non de conférer l'immunité ?

Lorsqu'on trouve un porteur de germes sain avec A.-R. positive, quelle part faut-il faire à l'immunité locale, quelle part à un début d'immunisation générale dans la défense manifeste du sujet, contre la toxi-infection ?

Comment une immunité absolue, témoignée par un Schick négatif, peut-elle se concilier avec une A.-R. positive, réaction d'intolérance locale aux produits microbiens ? Faut-il distinguer une immunité tissulaire et une immunité humorale ?

Ce sont là autant de questions qui ont été soulevées par différents auteurs. Nous ne voulons que les indiquer en passant, car seules des hypothèses sans appui expérimental peuvent essayer de les résoudre.

Applications pratiques de l'Anatoxi-Réaction

Tant que la signification biologique de l'A.-R. n'aura pas été exactement déterminée, il est bien évident qu'on ne peut songer à en indiquer précisément les applications pratiques. Aussi voulons-nous seulement suggérer quels services pourrait rendre ce nouveau test cutané, si sa valeur est bien celle que nous pouvons actuellement entrevoir.

APPLICATIONS DIAGNOSTIQUES. — Pendant l'évolution d'une angine, la confirmation bactériologique de sa nature diphtérique est trop importante, en vue de la sérothérapie, pour qu'on ait le droit de s'en dispenser. D'ailleurs à cette période l'A.-R. peut être aussi bien positive que négative.

Mais lorsque l'angine a passé inaperçue ou n'a pas été vue par le médecin, une A.-R. pourrait être utilisée pour appuyer un diagnostic rétrospectif. Le cas peut se présenter, par exemple, au sujet d'une paralysie en apparence primitive du voile ou des membres inférieurs.

Les bacilles peuvent avoir déjà disparu du pharynx. Une A.-R. positive ne saurait avoir grande valeur, mais une A.-R. négative constituerait un argument d'un certain poids contre l'hypothèse d'une diphtérie récente.

APPLICATIONS PRONOSTIQUES. — Plus importantes sans doute pourraient être les indications pronostiques de l'A.-R. S'il se confirme que cette réaction est généralement liée à un certain degré d'immunité, on serait en droit, constatant une A.-R. positive au début d'une angine diphtérique, de prévoir une évolution relativement favorable.

De plus, si la réaction est négative au début, l'apparition d'une réaction positive permettrait d'apprécier le progrès vers l'immunisation et la guérison.

Enfin, une réaction restant négative ferait craindre une évolution prolongée, des rechutes ou des complications.

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES. — Nous avons cité une observation où M. Zoeller, sur la foi d'une A.-R. positive, avait négligé le secours de la sérothérapie dans une angine diphtérique pseudo-membraneuse typique, et avait vu la maladie tourner court en 48 heures, évoluer « en feu de paille ».

Ainsi l'A.-R. positive autoriserait-elle parfois à n'user que de doses restreintes de sérum, ou même à s'en abstenir totalement, particulièrement dans les

cas où l'on pourrait craindre une maladie sérique intense.

APPLICATIONS PROPHYLACTIQUES. — Enfin, dans la vaccination antidiphthérique, — qui semble, grâce à l'anatoxine de M. Ramon entrer dans la voie de l'application pratique — on serait autorisé par certaines constatations que nous avons rapportées, à ne faire qu'une inoculation (au besoin une seconde peu considérable) au lieu de deux ou trois aux sujets qui présentent déjà une A.-R. positive.

Il est vrai que la réaction de Schick est un critérium bien plus certain de l'immunité, et qu'il resterait toujours prudent de l'utiliser pour contrôler les effets de la vaccination.

Mais l'A.-R. pourrait encore faire prévoir les réactions locale et générale à l'injection vaccinale d'anatoxine, et commanderait ainsi, lorsqu'elle serait positive, de procéder très prudemment à cette vaccination.

Conclusions

I. — L'Anatoxi-Réaction diphtérique de Zoeller est une intra-dermo-réaction pratiquée avec une dilution au centième de l'Anatoxine de Ramon, suivant la même technique que la réaction de Schick.

II. — L'A.-R., par les conditions dans lesquelles on l'observe chez les diphtériques récents, les porteurs de germes ou les sujets ayant été au contact de diphtériques — par son évolution même au cours d'une diphtérie : négative tout au début, puis de plus en plus positive, diminuant ensuite pour devenir de nouveau négative — semble bien une réaction spécifique de la diphtérie. Elle ne s'observe d'ailleurs pas avec l'inoculation d'autres substances protéiniques, telles que l'anatoxine tétanique ou le sérum de cheval.

III. — L'A.-R. positive paraît être la conséquence d'une hypersensibilité aux protéines du bacille de Löffler. Cette hypersensibilité semble résulter de contacts antérieurs plus ou moins nombreux avec ce bacille.

IV. — L'A.-R. positive, si elle traduit l'hypersensibilité protéinique, est-elle en même temps révéla-

trice d'une immunité ébauchée ? On peut soulever cette hypothèse, les contacts antérieurs avec le bacille diphtérique — dont la réaction semble témoigner — ayant vraisemblablement développé cette immunité. Toutefois, s'il est possible que l'A.-R. positive soit en rapport avec un début d'immunisation, on ne peut dès maintenant le prouver scientifiquement.

V. — La notion d'allergie, telle que l'entend M. Zoeller (état mixte d'hypersensibilité protéinique et d'immunité partielle) peut trouver son expression objective dans l'A.-R. positive. Il est toutefois prématuré d'affirmer qu'il en soit bien ainsi, et que la sensibilité protéinique doive être considérée comme superposable à la sensibilité toxinique. L'hypothèse reste néanmoins vraisemblable.

VI. — L'A.-R. positive, si l'avenir confirme les impressions déjà recueillies, paraît susceptible d'utilisation pratique pour porter le pronostic d'une diphtérie clinique à son début et régler sa thérapeutique.

Vu, le Doyen,

ROGER.

Vu, le Président,

NOBÉCOURT.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

APPELL.

Bibliographie

DARRÉ, LOISEAU, LAFFAILLE. — Immunisation par l'anatoxine diphtérique. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 9 mai 1924.

— Hypersensibilité des convalescents de diphtérie à l'anatoxine diphtérique. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 11 juillet 1924.

LEREBOULLET. — Immunisation spontanée et provoquée contre la diphtérie. *Soc. de pathologie comparée*, 9 déc. 1924.

LEREBOULLET, BOULANGER-PILET et LELONG. — L'Anatoxi-Réaction de Zoeller chez l'enfant. *IV^e Congrès des Pédiâtres de langue française*, 1^{er} octobre 1924 et *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 17 octobre 1924.

LEREBOULLET et JOANNON. — Immunisation antidiphtérique de l'enfant par l'Anatoxine diphtérique. Allergie et réaction locale. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 11 juillet 1924.

— L'immunisation spontanée contre la diphtérie en milieu hospitalier. *Paris-Médical*, 25 octobre 1924.

— Mécanisme de l'immunisation spontanée contre la diphtérie. *Paris-Médical*, 27 décembre 1924.

RAMON. — Toxines et anatoxine diphtérique. *Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1924.

— Les Anatoxines. *Paris-Médical*, 6 décembre 1924.

ROHMER. — Immunité antitoxique tissulaire et Anatoxi-Réaction diphtérique. *Réunion Pédiatrique de Strasbourg*, 8 nov. 1924, *Archives de Médecine des Enfants*, janvier 1925.

ROUBINOVITCH, LOISEAU et LAFFAILLE. — Immunisation antidiphtérique par l'Anatoxine diphtérique. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 9 mai 1924.

ZOELLER. — L'intradermo-réaction à l'Anatoxine diphtérique ou Anatoxi-Réaction. La notion d'Allergie dans la diphtérie. *Soc. de Biologie*, 21 juin 1924.

— L'Anatoxi-Réaction ou protéino-réaction révélatrice de l'allergie diphtérique. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 4 juillet 1924.

— Allergie diphtérique. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 25 juillet 1924.

— La réceptivité et l'immunité dans la diphtérie. L'Allergie diphtérique. *Presse Médicale*, 27 sept. 1924.

— Le sujet allergique immunisé. Valeur de l'Anatoxi-Réaction au cours d'une enquête épidémiologique. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 31 octobre 1924.